

21.03.00	
REC'D 05 MAY 2000	庁
WIPO	PCT

日本国特許
PATENT OFFICE
JAPANESE GOVERNMENT

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日
Date of Application:

1999年 3月25日

出願番号
Application Number:

平成11年特許願第081363号

出願人
Applicant (s):

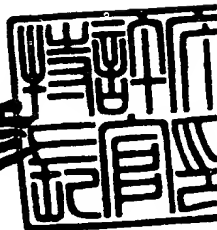
大塚製薬株式会社

**PRIORITY
DOCUMENT**
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

2000年 4月21日

特許庁長官
Commissioner,
Patent Office

近藤 隆彦



出証番号 出証特2000-30279

【書類名】 特許願

【整理番号】 163783

【提出日】 平成11年 3月25日

【あて先】 特許庁長官殿

【国際特許分類】 A61K 31/47
A61K 9/10
A61K 9/14

【発明者】

【住所又は居所】 徳島県鳴門市撫養町黒崎字磯崎 8 8 番地

【氏名】 向井 正志

【発明者】

【住所又は居所】 徳島県徳島市津田本町3 丁目 1 - 3 1

【氏名】 友平 裕三

【発明者】

【住所又は居所】 徳島県鳴門市大麻町桧字笠籠谷 3 2 - 3 2

【氏名】 戸田 正文

【発明者】

【住所又は居所】 徳島県徳島市北沖洲 4 丁目 1 0 - 4 1

【氏名】 山田 圭吾

【発明者】

【住所又は居所】 徳島県徳島市北常三島町 3 - 9 - 3

【氏名】 岡 慶一

【発明者】

【住所又は居所】 徳島県徳島市中洲町 3 - 1 9 - 1 里見第ニビル 6 0 3

【氏名】 小富 正昭

【特許出願人】

【識別番号】 000206956

【住所又は居所】 東京都千代田区神田司町 2 丁目 9 番地

【氏名又は名称】 大塚製薬株式会社

【代理人】

【識別番号】 100062144

【弁理士】

【氏名又は名称】 青山 葆

【選任した代理人】

【識別番号】 100068526

【弁理士】

【氏名又は名称】 田村 恭生

【先の出願に基づく優先権主張】

【出願番号】 平成10年特許願第248194号

【出願日】 平成10年 9月 2日

【先の出願に基づく優先権主張】

【出願番号】 平成10年特許願第248195号

【出願日】 平成10年 9月 2日

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 013262

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 図面 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 9708449

【プルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

【発明の名称】 シロスタゾール製剤

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 シロスタゾールを有効成分として含有する製剤において界面活性剤を配合することを特徴とするシロスタゾール製剤。

【請求項 2】 シロスタゾールを界面活性剤と共に湿式押し出し造粒に付すことを特徴とする請求項 1 に記載のシロスタゾール製剤。

【請求項 3】 シロスタゾールの微粉末を有効成分として含有することを特徴とするシロスタゾール製剤。

【請求項 4】 消化管下部においてもシロスタゾールの溶出能を有することを特徴とする請求項 3 に記載のシロスタゾール製剤。

【請求項 5】 シロスタゾール含有製剤に分散安定剤を添加してシロスタゾールの微粉末の分散性を改善することを特徴とする請求項 4 に記載のシロスタゾール製剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、抗血栓剤、脳循環改善剤等として市販されているシロスタゾールの吸収性の改善された製剤、詳しくはシロスタゾールに界面活性剤を配合した改良製剤、さらに詳しくは、シロスタゾールを界面活性剤と湿式押し出し造粒方法によって造粒してなるシロスタゾールの吸収改善製剤、およびシロスタゾールの微粉末を有効成分としてなる生体吸収性、殊に消化管下部での吸収性を改善した製剤に関する。

【0002】

【従来の技術】

シロスタゾール（6-[4-(1-シクロヘキシル-1H-テトラゾール-5-イル)ブトキシ]-3,4-ジヒドロカルボスチリルの一般名）は、高い血小板凝集抑制作用を示すほか、ホスホジエステラーゼ阻害作用、抗潰瘍作用、降圧作用、消炎作用などを有することから、抗血栓剤、脳循環改善剤、消炎剤、抗潰

瘍剤、降圧剤、抗喘息剤、さらにホスホジエステラーゼ阻害剤として広く用いられている。そのシロスタゾールは、通常、これに賦形剤その他の成分を加えて錠剤した錠剤の形態で使用され、経口投与される。しかしながら、錠剤を経口投与した場合には生体内で速やかに崩壊するため短時間に大量のシロスタゾールが生体内に放出され、高い血中濃度をもたらし、その結果、頭痛、頭重感、疼痛などの副作用を引き起こす危険があった。それを防ぐには低用量の錠剤を複数回に分けて投与するなどの方策が考えられるが、できるだけ投与の煩雑さを避けるには 1 回投与で長時間緩和な吸収が持続されるタイプの製剤とすることが理想的である。また、難溶性薬物を徐放性製剤とすることにより薬物の血中濃度を長時間維持することが図られるが、シロスタゾールを経口投与した場合、消化管上部において吸収され、消化管下部での吸収率は総じて低いため、1 回の投与では、その吸収の維持時間にも限度がある。したがって、消化管下部での吸収が改善されれば、シロスタゾールの血中濃度をより長時間維持することが可能となる。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】

本発明の目的は、シロスタゾールの吸収を改善した新規な製剤を提供することにある。

シロスタゾールを小腸から消化管下部の大腸にわたって広域で吸収を図ることができれば、1 回の経口投与で長時間にわたってシロスタゾールが吸収されるため、持続的に所望の薬効を奏する血中濃度が得られるとともに前記の頭痛等の好ましくない副作用も抑えることが可能となるものと考えられる。

【0004】

【課題を解決するための手段】

本発明者らは、シロスタゾールの消化管下部での吸収を促進しうる製剤を得るべく種々検討を重ねた。その結果、活性成分のシロスタゾールを界面活性剤と湿式押し出し造粒することにより、界面活性剤と単に混合した場合に比べて、消化管下部からの吸収が著しく改善されること、しかもロール混合機による捏和混練、熔融押し出し造粒による方法に比べ、装置構造が簡単であり、製造操作も簡便である湿式押し出し造粒によりその目的が達成されることを見出した。また、活

性成分のシロスタゾールを微粉末とすることにより吸収が改善されることを見出し、さらには微粉末の分散性を改善することにより吸収性が著しく改善されることを見出した。より具体的には分散安定剤を添加して、シロスタゾール微粉末の分散性を改善することにより、単なるシロスタゾール原末の微粉末や、シロスタゾール微粉末と分散安定剤微粉末を単に混合した場合に比べて、消化管下部からの吸収が著しく改善されることを見出し、本発明を完成した。

【0005】

【発明の実施の形態】

本発明のシロスタゾール吸収改善製剤は、有効成分のシロスタゾールに界面活性剤を配合し、適量の水を加えて混合後、常法により湿式押し出し造粒に付し、好ましくは細粒または顆粒の形態で製剤化される。また、本発明のシロスタゾール製剤は微粉末とすることにより、さらに好ましくは微粉末の分散性を改善することにより所望の吸収性の改良された製剤が得られる。シロスタゾール微粉末の分散性を改善するには、例えば、シロスタゾールと分散安定剤の混合微粉碎、あるいはシロスタゾール微粉末と分散安定剤の湿式造粒、あるいはシロスタゾール微粉末を分散安定剤溶液に分散し、常法により噴霧乾燥または凍結乾燥し、細粒、顆粒またはこれらを圧縮成型した錠剤の形態で製剤化される。本発明のシロスタゾール製剤には、下記の態様が含まれる。

(1) シロスタゾールを有効成分として含有する製剤において、界面活性剤を配合することを特徴とするシロスタゾール製剤。

(2) 消化管下部においてもシロスタゾールの溶出能を有することを特徴とする

(1) に記載のシロスタゾール製剤。

(3) 有効成分シロスタゾールに界面活性剤と湿式押し出し造粒に付すことを特徴とする(2) に記載のシロスタゾール製剤。

(4) 有効成分シロスタゾールに界面活性剤を添加して分散性を改善することを特徴とする(2) に記載のシロスタゾール製剤。

(5) シロスタゾールの微粉末を有効成分として含有することを特徴とするシロスタゾール製剤。

(6) 消化管下部においてもシロスタゾールの溶出能を有することを特徴とする

(5) に記載のシロスタゾール製剤。

(7) 常法によりシロスタゾールの微粉末の分散性を改善することを特徴とする

(6) に記載のシロスタゾール製剤。

(8) 分散安定剤を配合することを特徴とする (7) に記載のシロスタゾール製剤。

(9) 分散安定剤として界面活性剤を配合することを特徴とする (7) に記載のシロスタゾール製剤。

(10) 微粉末が約 $10\ \mu\text{m}$ 以下の平均粒子径を有する粉末であることを特徴とする (6) に記載のシロスタゾール製剤。

(11) 乾式粉碎することによりシロスタゾールの微粉末を得ることを特徴とする (10) に記載のシロスタゾール製剤。

(12) 常法によりシロスタゾールの微粉末の分散性を改善することを特徴とする (11) に記載のシロスタゾール製剤。

(13) 微粉末が約 $5\ \mu\text{m}$ 以下の平均粒子径を有する粉末であることを特徴とする (12) に記載のシロスタゾール製剤。

(14) シロスタゾールを粉碎媒体とともに湿式粉碎することにより粒子径を平均 $1\ \mu\text{m}$ 以下にまで粉碎して得られる超微粒子のシロスタゾールを含有することを特徴とする (7) に記載のシロスタゾール製剤。

(15) シロスタゾールの湿式粉碎に際して分散安定剤を配合することを特徴とする (14) に記載のシロスタゾール製剤。

(16) 細粒、顆粒、散剤、錠剤またはカプセル剤の形態である (1) から (15) のいずれかに記載のシロスタゾール製剤。

(17) 界面活性剤がアルキル硫酸塩である (1)、(3)、(4) または (10) に記載のシロスタゾール製剤。

(18) 界面活性剤がラウリル硫酸ナトリウムである (17) に記載のシロスタゾール製剤。

(19) 有効成分シロスタゾールを界面活性剤と湿式押し出し造粒することを特徴とする消化管下部におけるシロスタゾールの吸収性改善方法。

(20) シロスタゾールの微粉末を有効成分として含有することを特徴とする消

化管下部におけるシロスタゾールの吸収性改善方法。

(21) 有効成分シロスタゾールに界面活性剤を添加してシロスタゾール微粉末の分散性を改善することを特徴とする消化管下部におけるシロスタゾールの吸収性改善方法。

(22) 界面活性剤がラウリル硫酸ナトリウムである(19)または(21)に記載のシロスタゾールの吸収性改善方法。

(23) (1) から(18) にいずれかに記載のシロスタゾール製剤を含有する徐放性製剤。

(24) 消化管下部においてもシロスタゾールの放出能を有することを特徴とする(23)に記載の徐放性製剤。

(25) シロスタゾール製剤を徐放性基剤でコーティングすることを特徴とする(24)に記載の徐放性製剤。

(26) 徐放性のシロスタゾールを含む被膜および速放性のシロスタゾールを含む核を有する、有核錠剤であることを特徴とする(24)に記載の徐放性製剤。

(27) 徐放性のシロスタゾールを含む顆粒および速放性のシロスタゾールを含む顆粒を各々複数個含む、マルチプルユニット型カプセル剤であることを特徴とする(24)に記載の徐放性製剤。

(28) 徐放性のシロスタゾールを含む小錠剤および速放性のシロスタゾールを含む小錠剤を各々少なくとも1個以上含む、マルチプルユニット型錠剤であることを特徴とする(24)に記載の徐放性製剤。

(29) シロスタゾール製剤と、さらに少なくとも1種以上の水により膨潤可能な物質および／または浸透圧誘発用水溶性物質を含み、これらが、水に対して透過性でありシロスタゾールおよび膨潤可能な物質および／または浸透圧誘発用水溶性物質に対して実質的に不透過性である半透過性膜によって取り囲まれていることを特徴とする(24)に記載の徐放性製剤。

(30) 徐放性製剤内部の浸透圧上昇により、徐放性製剤外部へシロスタゾールを放出するための、半透過性膜を貫通する通路を有することを特徴とする(29)に記載の徐放性製剤。

(31) シロスタゾールを含む区画は通路に直接連結しまたは連結しうる状態に

あり、膨潤可能な物質および／または浸透圧誘発用水溶性物質を含む区画は通路に連結しない、2区画に分離されたことを特徴とする(30)に記載の徐放性製剤。

【0006】

本発明のシロスタゾール製剤は、例えば、有効成分のシロスタゾールに界面活性剤を配合した粉末、細粒、顆粒又はこの粉を圧縮成型した錠剤の形態で製剤化される。

界面活性剤の添加方法は、粉碎時、湿式造粒時添加したり、シロスタゾールを界面活性剤溶液に分散し噴霧乾燥または凍結乾燥して添加することができる。

本発明で用いる界面活性剤としては、ラウリル硫酸塩が好ましく、ラウリル硫酸ナトリウムが最も好ましいが、他のイオン性、非イオン性の界面活性剤、例えば、デカグリセリルモノラウレート、デカグリセリルモノミリステート等のポリグリセリン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレート等のポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンモノステアレート等のポリエチレングリコール脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンラウリルエーテル等のポリオキシエチレンアルキルエーテル、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油等のポリオキシエチレンヒマシ油および硬化ヒマシ油、ショ糖ステアリン酸エステル、ショ糖パルミチン酸エステル等のショ糖脂肪酸エステルが挙げられ、これらの一種または二種以上組み合わせて使用することができる。

【0007】

本発明の製剤には、有効成分のシロスタゾールおよび場合により界面活性剤または分散安定剤、さらには所望により通常用いられる製剤担体を加えることが出来る。

製剤担体としては、当該分野での従来公知のものを広く使用でき、例えば、乳糖、白糖、塩化ナトリウム、ブドウ糖、でんぷん、炭酸カルシウム、顔料、結晶セルロース、ケイ酸塩等の賦形剤、水、エタノール、プロパノール、単シロップ、ブドウ糖液、デンプン液、ゼラチン液、カルボキシメチルセルロースナトリウム、セラック、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン等の

結合剤、乾燥デンプン、カンテン末、カルボキシメチルセルロースカルシウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸カルシウム、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル類、ステアリン酸モノグリセリド、デンプン、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルスターチナトリウム、クロスカルメロースナトリウム等の崩壊剤、精製タルク、ステアリン酸塩、ホウ酸末、ポリエチレングリコール、コロイド状ケイ酸、硬化油等の滑沢剤、グリセリン脂肪酸エステル、ジオクチルフタレート、ジブチルフタレート、トリアセチン、ヒマシ油等の可塑剤等を例示できる。これらの製剤担体を適宜選択して用いることが出来る。

【0008】

本発明のシロスタゾール製剤のうち、湿式押し出し造粒による製剤においては、シロスタゾール1重量部に対して界面活性剤0.1~99重量部、好ましくは0.1~10重量部、更に好ましくは0.5~2重量部を配合し、所望により他の製剤担体0.1~99重量部を添加後、適量の水を加え、常法により、例えばニーダー等の市販の混合機で混合した後、あるいはそのまま湿式押し出し造粒する。湿式押し出し造粒の条件としては特に制限はされないが、加水量は組成成分の保水条件により適宜増減するのが好ましい。押し出し造粒機としては例えばドームグラン等を用いるのが好ましい。更に湿式押し出し造粒後、球形整粒機マルメライザーを用いて、細粒または顆粒剤の形態とすることができる。

一方、本発明のシロスタゾール製剤のうち、シロスタゾールの微粉末による製剤においては、シロスタゾール微粉末の平均粒子径は通常約10 μ m以下、好ましくは約7 μ m以下、より好ましくは約5 μ m以下、さらに好ましくは約1 μ m以下である。シロスタゾール微粉末は各種装置を用いた通常の方法により得ることができる。その目的のためには、所望の粒子径を達成できる限り、いかなる装置を用いてもよく、例えばジェットミル、ハンマーミル、回転ボールミル、振動ボールミル、シェーカーミル、ロッドミル、チューブミル等を用いて実施することができる。また、ボールミルまたはビーズミルによるときは、乾式粉碎、湿式粉碎の何れであってもよい。

具体的に説明すると、ジェットミルによる粉碎は、例えば、約6kg/cm²の圧縮空気を噴射して原料結晶をセラミック製衝突板に衝突させたり、または粒

子同士を衝突させて粉碎し、微粉末を予め所定のクリアランスに設定したサイクロンにて分級・回収することにより実施できる。サンプルミルによる粉碎は、例えば、クリアランス 1 mm、スクリーンパンチ 1 mm、ハンマー回転数が約 12000 rpm の条件下で粉碎し、スクリーンを通過した微粉末を回収することにより実施することができる。また、例えば、直径 10 mm のステンレス製ボール 5 個を有する内容量 100 ml のステンレス製振動ボールミルの場合、振動数約 1200 rpm で約 30 分～2 時間処理して粉碎することができる。さらに、例えば、磁製ボール約 50 個を入れた内容量 1000 ml の磁製回転ボールミルによる場合は、回転数約 120 rpm で約 20～40 時間回転させて粉碎すればよい。

【0009】

また、約 1 μ m 以下の粒子径を達成する湿式粉碎は、具体的には以下のように行なわれる。

シロスタゾールの湿式粉碎に用いられる懸濁溶媒としては水が用いられるが、アルコール類等の水と混和可能な有機溶媒を用いてもよい。また、粉碎媒体としては、アルミナ製、ジルコニア製、ガラス製、窒化珪素製のビーズを用い、その大きさは直径 80～5000 マイクロメートルであることが好ましい。

該湿式粉碎は、シロスタゾール 1 重量部を分散安定剤 0.01～10 重量部とともに、分散溶媒 2～50 重量部に加え、重質な粉碎媒体を用いて、攪拌媒体式粉碎機（アトライタ）により、所望の平均粒子径 1 マイクロメートル以下の超微粒子が得られる。湿式粉碎に際して、分散安定剤を添加するとシロスタゾールの粉碎効果が上がり、平均粒子径 1 マイクロメートル以下にまで粉碎することが可能となり、また得られる超微粒子化シロスタゾールの消化管内での再分散性が改善され、本発明の医薬組成物を経口投与した場合、消化管、殊に消化管下部からの吸収が一層改善される。

【0010】

シロスタゾール微粉末の分散性を改善する方法としては、例えば分散安定剤の添加、担体との混合粉碎、賦形剤等との練合、流動、攪拌流動、溶融等の造粒、分散液とした後の噴霧乾燥、凍結乾燥または担体との長時間の混合等が例示でき

る。

用いられる安定剤としては、例えば、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ポリアクリル酸等の水溶性高分子、さらには前記の界面活性剤などが挙げられる。

シロスタゾールに分散安定剤を添加してシロスタゾール微粉末の分散性を改善することを特徴とするシロスタゾール製剤では、シロスタゾール 1 重量部に対して分散安定剤 0.01~100 重量部、好ましくは 0.02~50 重量部、更に好ましくは 0.03~5 重量部、さらに好ましくは 0.05~5 重量部、さらに好ましくは 0.05~1 重量部を配合し、所望により他の製剤担体 0.1~99 重量部を添加してもよい。分散安定剤の添加方法は、粉碎時または湿式造粒時に添加したり、シロスタゾールを分散安定剤の溶液に分散し噴霧乾燥して添加することもできる。

例えば、前記湿式粉碎の方法で、超微粒子に粉碎されたシロスタゾールの懸濁液に、D-マンニトール、キシリトール、ソルビトール等の糖アルコール、ショ糖、乳糖等の糖類、デキストリン等の水溶性物質、ポリソルベイト 80、ラウリル硫酸ナトリウム、シュガーエステル等の界面活性剤を添加して溶解し、得られる溶液を常法により噴霧乾燥して乾燥粉末とすることもできる。

【0011】

本発明のシロスタゾール製剤は、前述したように、常法により錠剤、顆粒剤、細粒剤、または散剤等の医薬製剤とすることができる。例えば、錠剤を調製するには、シロスタゾールの微粉末を前記通常の製剤担体を用いて常法にしたがって錠剤とする。また顆粒剤または細粒剤は、上記シロスタゾールの微粉末に同様の製剤担体を添加し、高速攪拌造粒、流動層造粒、攪拌流動層造粒、遠心流動造粒、押し出し造粒などの一般的な方法で顆粒化することにより調製することができる。さらに、散剤は上記シロスタゾールの微粉末を上記賦形剤等の製剤担体と常法により混合あるいは流動層造粒、攪拌流動層造粒、押し出し造粒により調製される。

【0012】

本発明の製剤はさらに徐放性コーティング等により徐放性製剤とすることもできる。

徐放性コーティング基剤としては、セルロースアセテートフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、メタアクリル酸コポリマー等の腸溶性基剤、エチルセルロース、ワックス類等の不溶性基剤を例示できる。これらの基剤およびクエン酸トリエチル、モノグリセライド、ポリエチレングリコール等の可塑剤、タルク、酸化チタン等の通常配合される添加剤を適宜選択して用いることができる。

その他、高粘度水溶性高分子等を徐放化基剤としてハイドロゲル型マトリックスを調製するか、またはワックス等の不溶性基剤とのマトリックスを調製することにより徐放性製剤とすることもできるが、徐放化機構についてはこれらに限定されるものではない。

【0013】

徐放性製剤の他の態様として、本発明の消化管下部においても、シロスタゾールの溶出能を有する上記のシロスタゾール製剤を速放性の核部分に含み、被膜部分に徐放性のシロスタゾールを含む有核錠剤の徐放性製剤とすることもできる。

他の態様として、本発明の消化管下部においてもシロスタゾールの溶出能を有する上記のシロスタゾール製剤を含む徐放性の顆粒および速放性のシロスタゾールを含む顆粒を各々複数個含む、マルチプルユニット型カプセル剤の徐放性製剤とすることもできる。

さらに他の態様として、本発明の消化管下部においてもシロスタゾールの溶出能を有する上記のシロスタゾール製剤を含む徐放性の小錠剤および速放性のシロスタゾールを含む小錠剤を各々少なくとも1個以上含む、マルチプルユニット型錠剤の徐放性製剤とすることもできる。

【0014】

さらに、他の態様として、本発明の消化管下部においてもシロスタゾールの溶出能を有する上記のシロスタゾール製剤と、さらに少なくとも1種以上の水により膨潤可能な物質および／または浸透圧誘発用水溶性物質を含み、これらが、水に対して透過性でありシロスタゾールおよび膨潤可能な物質および／または浸透

圧誘発用水溶性物質に対して実質的に不透過性である半透過性膜によって取り囲まれている徐放性製剤とすることもできる。該徐放性製剤は製剤内部の浸透圧上昇により、半透過性膜の一部が破損し徐放性製剤外部へシロスタゾールを放出してもよいし、あるいは徐放性製剤外部へシロスタゾールを放出するための半透過性膜を貫通する通路を最初から有しており、半透過性膜の破損が起きない徐放性製剤とすることもできる。さらには該通路を有する徐放性製剤において、シロスタゾールを含む区画は通路に直接連結しまたは連結しうる状態にあり、膨潤可能な物質および／または浸透圧誘発用水溶性物質を含む区画は通路に連結しない、2区画に分離された徐放性製剤とすることもできる。

【0015】

水により膨潤可能な物質としては、例えば、特表平9-505609号に記載の膨潤可能な物質、特表平5-501707号、特表平6-500774号に記載のオスモポリマーなどを例示できる。

浸透圧誘発用水溶性物質としては、例えば、特開昭63-174922号に記載の浸透圧誘発用水溶性物質、特開昭53-64678号、特表平6-500774号に記載の浸透圧剤などを例示できる。

半透過性膜としては、例えば、特開昭63-174922号、特表平6-500774号、特表平9-505609号に記載の半透過性物質などを例示できる。半透過性膜を貫通する通路の最小直径は、シロスタゾールの平均粒子径よりはやや大きく、最大直径は、対流によって半透過性膜の系中に水性体液が入るのを避けられる程度の大きさであればよい。

【0016】

本発明の製剤における有効成分のシロスタゾールの投与量は、患者の年齢、性別、体重、さらには症状によって変わり得るが、通常1日当り好ましくは50～200mg、さらに好ましくは、100～200mgであり、本発明の製剤は1日1回投与で所望の効果を達成するように単位用量当り、上記範囲のシロスタゾール含量とするのが好ましい。

【0017】

【実施例】

つぎに実施例、実験例を挙げて本発明の製剤および効果をさらに具体的に説明する。

実施例 1

平均粒子径約 $20\ \mu\text{m}$ のシロスタゾール (CLZ) 100 g とラウリル硫酸ナトリウム (SLS) 100 g 及び結合剤としてヒドロキシプロピルメチルセルロース (商品名: TC-5R) 10 g を計り取り、小型ニーダー (岡田精工社製 NSK-150) に投入して混合後、適量の精製水を加えて湿式練合する。加水粉体を取り出し、 $0.4\ \text{mm}$ 穴のドームダイを装着した押し出し造粒機 (不二パウダル社製ドームグラン DG-01) で押し出す。押し出された素麺状の造粒物を球形整粒機 (不二パウダル社製マルメライザー QJ-400) で球形整粒し、乾燥して顆粒を得る。

【0018】

実施例 2

平均粒子径約 $20\ \mu\text{m}$ のシロスタゾール (CLZ) 100 g とラウリル硫酸ナトリウム (SLS) 50 g 及び結合剤としてヒドロキシプロピルメチルセルロース (商品名: TC-5R) 10 g を計り取り、実施例 1 と同様にして顆粒を得る。

【0019】

実施例 3

平均粒子径約 $20\ \mu\text{m}$ のシロスタゾール (CLZ) 100 g とラウリル硫酸ナトリウム (SLS) 25 g 及び結合剤としてヒドロキシプロピルメチルセルロース (商品名: TC-5R) 10 g を計り取り、実施例 1 と同様にして顆粒を得る。

【0020】

実施例 4

平均粒子径 $20\ \mu\text{m}$ のシロスタゾール (CLZ) 1000 g とラウリル硫酸ナトリウム 1000 g、賦形剤として結晶セルロース (商品名: アビセル PH30 旭化成) 400 g 及び結合剤としてヒドロキシプロピルメチルセルロース (商品名: TC-5R) 100 g を量り取り、 $0.6\ \text{mm}$ 穴のドームダイを装着し

たドームグランを用い、実施例 1 と同様にして顆粒を得る。

【0021】

製剤例 1

精製水 2 5 7 3 . 7 g に可塑剤としてクエン酸トリエチル 1 0 5 g 及び分散助剤としてラウリル硫酸ナトリウム 6 . 3 g を溶解後、腸溶性基剤としてヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート (HPMCAS 商品名: 信越 AQOAT AS-HF) 2 1 0 g 及びタルク 1 0 5 g を分散してコーティング液を調製する。攪拌流動コーティング装置 (ニューマルメライザー NQ-1 6 0 不二パウダル社製) を用いてコーティング液 2 8 5 7 g を実施例 1 と同様にして得る顆粒 5 0 0 g にコーティングして HPMCAS として 4 0 % コーティング顆粒を得る。

【0022】

比較例 1

平均粒子径 2 0 μ m のシロスタゾール原末

【0023】

比較例 2

平均粒子径 2 0 μ m のシロスタゾール (CLZ) 1 0 0 g とラウリル硫酸ナトリウム (SLS) 1 0 0 g を計り取り、ポリエチレン袋に入れて振り混ぜて混合する。

【0024】

比較例 3

平均粒子径 2 0 μ m のシロスタゾール (CLZ) 1 0 0 g とポリエチレングリコール (PEG 6 0 0 0) 1 0 0 g 及び結合剤としてヒドロキシプロピルメチルセルロース (商品名: TC-5 R) 1 0 g を計り取り、実施例 1 と同様にして顆粒を得る。

【0025】

比較例 4

平均粒子径約 2 0 μ m のシロスタゾール (CLZ) 1 0 0 g と結晶セルロース (アビセル PH 3 0 1) 5 0 g、カルボキシメチルセルロースカルシウム (E

CG505) 40 g、及び結合剤としてヒドロキシプロピルメチルセルロース（商品名：TC-5R）10 gを計り取り、実施例1と同様にして顆粒を得る。

【0026】

実施例5

平均粒子径約20 μ mのシロスタゾール（CLZ）原末100 gとラウリル硫酸ナトリウム（SLS）10 gをポリエチレン袋で混合後、ジェットミル（パウレック社製100AS）を用いて粉碎して平均粒子径約3 μ mのシロスタゾール粉末製剤を得る。

【0027】

実施例6

平均粒子径約3 μ mのシロスタゾール（CLZ）ジェットミル粉碎原末300 gとマンニトール132 gを混合後、流動層造粒機（不二パウダル社製 NQ-160）に投入する。7.5%ラウリル硫酸ナトリウム（SLS）と4.5%ヒドロキシプロピルセルロース（商品名：HPC-SL）を含む水溶液400 g（SLSおよびHPCとしてそれぞれ固形分30 gおよび18 g相当）を噴霧して湿式造粒後、乾燥してシロスタゾール粉末製剤を得る。

【0028】

実施例7

実施例6で得た粉末に滑沢剤としてステアリン酸ナトリウム1.25%を添加し、直径8 mmの杵臼を装着した単発打錠機（菊水製作所 No.2B）を用い、1錠重量が162 mgとなるように打錠してシロスタゾールとして100 mg/錠を含有する錠剤を得る。

【0029】

実施例8

ポリビニールアルコール（PVA）3.3 g、マンニトール10 gおよびラウリル硫酸ナトリウム（SLS）2 gを水106 gに溶解し、平均粒子径約3 μ mのシロスタゾール（CLZ）ジェットミル粉碎原末20 gを分散した後、この液を噴霧乾燥してシロスタゾール粉末製剤を得る。

【0030】

実施例 9

平均粒子径約 $3\ \mu\text{m}$ のシロスタゾール (CLZ) ジェットミル粉碎原末 300 g とマンニトール 162 g を混合後、流動層造粒機 (不二パウダル社製 NQ-160) に投入する。4.5% ヒドロキシプロピルセルロース (商品名: HPC-SL) 水溶液 400 g (HPC として固形分 18 g 相当) を噴霧して湿式造粒後、乾燥してシロスタゾール粉末製剤を得る。

【0031】

比較例 5

平均粒子径約 $20\ \mu\text{m}$ のシロスタゾール 100 g にトウモロコシデンプン 30 g、結晶セルロース 25 g、カルボキシメチルセルロースカルシウム 12 g を混合し、ヒドロキシプロピルメチルセルロース 1.5 g を含む水溶液を結合液として添加して練合造粒後、整粒したものを打錠用顆粒とし、滑沢剤としてステアリン酸マグネシウム 1.5 g を添加混合し、直径 8 mm の杵臼を用い、1錠重量が 170 mg となるように打錠してシロスタゾールとして 100 mg/錠を含有する錠剤を得る。

【0032】

実施例 10

平均粒子径約 $20\ \mu\text{m}$ のシロスタゾール 200 g およびビニルアルコール (クレ製 203) 50 g を水 750 g に分散、溶解し、0.3 mm ジルコニア製ビーズ 4000 g とともに 1.4 L の容量をもつダイノミル (DYNOMILL; シンマルエンタープライゼス製) にて、2500 rpm で 1 時間粉碎し、平均粒子径約 270 nm をもつシロスタゾールの粉碎懸濁液をした。この粉碎懸濁液を適当に希釈して 0.25% シロスタゾール懸濁液とした。なお、シロスタゾールの平均粒子径は、電気泳動光散乱光度計 (ELS-800; 大塚電子株式会社製) を用い動的散乱法により測定した。

【0033】

実施例 11

上記実施例 10 にて得られた粉碎懸濁液 100 g にポリソルベート 80 を 5 g および D-マンニトール 25 g を溶かし、さらに水 75 g を加え、ニロ (NIR

○) 製の噴霧乾燥機にて入り口温度 200℃、出口温度 110℃、アトマイザー回転数約 25000rpm、液速度 20g/min にて噴霧乾燥して粉末を得た。この粉末 240mg (シロスタゾールとして 100mg 相当量) をゼラチンカプセルに充填してシロスタゾールのカプセル剤を得た。

【0034】

比較例 6

平均粒子径約 20 μ m のシロスタゾール原末を 0.25% ポリビニルアルコール溶液に懸濁して 0.25% シロスタゾール懸濁液とした。

【0035】

実験 1

シロスタゾールの大腸吸収試験

実施例 1~3、5、6、8 および 9 および比較例 1~4 の製剤について、シロスタゾール (CLZ) として 100mg/kg 量をメスラット (1 群 3 または 4 匹) の大腸ループ内へ直接投与し、経時的に採血してシロスタゾール血中濃度を測定した。平均の血中シロスタゾール濃度を表 1 に、また、投与後の薬物動態パラメーターを表 2 に示す。

【0036】

【表 1】

表 1. ラット大腸への直接投与後の CLZ 血中濃度推移

	製剤試料	血中CLZ濃度 (ng/mL)					
		0	0.083	0.25	0.5	1.0	2.0*
実施例 1	CLZ+SLS 混練顆粒 (100:100)	0	33	275	819	1594	2751
実施例 2	CLZ+SLS 混練顆粒 (100:50)	0	94	231	532	1075	1790
実施例 3	CLZ+SLS 混練顆粒 (100:25)	0	53	118	265	558	1173
実施例 5	CLZ+SLS 分散粉末 (100:10)	0	169	313	567	843	1066
実施例 6	CLZ+SLS 分散粉末 (100:10)	0	227	394	575	1054	1588
実施例 8	CLZ+SLS 分散粉末 (100:10)	0	273	584	1003	1702	2243
実施例 9	CLZ 分散粉末	0	157	238	364	653	1030
比較例 1	CLZ 単独	0	15	26	51	100	170
比較例 2	CLZ+SLS 混合粉末 (100:100)	0	547	544	841	775	683
比較例 3	CLZ+PEG 混練顆粒 (100:100)	0	50	120	308	470	567
比較例 4	CLZ 賦形剤混練顆粒	0	0	0	42	71	100

*投与後の時間(hr)

【0037】

【表2】

表2. ラット大腸への直接投与後のCLZ薬物動態パラメーター

	製剤試料	AUC _{0-2hr} (ng.hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)
実施例 1	CLZ+SLS 混練顆粒 (100:100)	2940 (15.8)	2751 (16.2)	2.0
実施例 2	CLZ+SLS 混練顆粒 (100:50)	1961 (10.5)	1790 (10.5)	1.8
実施例 3	CLZ+SLS 混練顆粒 (100:25)	1136 (6.1)	1173 (6.9)	2.0
実施例 5	CLZ+SLS 分散粉末 (100:10)	1464 (7.9)	1066 (6.3)	2.0
実施例 6	CLZ+SLS 分散粉末 (100:10)	1910 (10.3)	1588 (9.3)	2.0
実施例 8	CLZ+SLS 分散粉末 (100:10)	2930 (15.8)	2243 (13.2)	2.0
実施例 9	CLZ 分散粉末	1210 (6.5)	1030 (6.1)	2.0
比較例 1	CLZ 単独	186 (1.0)	170 (1.0)	2.0
比較例 2	CLZ+SLS 混合粉末 (100:100)	1420 (7.6)	841 (4.9)	0.5
比較例 3	CLZ+PEG 混練顆粒 (100:100)	783 (4.2)	567 (3.3)	2.0
比較例 4	CLZ 賦形剤混練顆粒	120 (0.6)	100 (0.6)	2.0

注 1) " AUC_{0-2 hr} " : 投与 2 時間以内のシロスタゾール吸収量を意味し、カッコ内は比較例 1 (CLZ 単独) の値を 1. 0 とした場合の倍率を示す。

注 2) " C_{max} " : シロスタゾール最高血中濃度を意味し、カッコ内は比較例 1 (CLZ 単独) の値を 1. 0 とした場合の倍率を示す。

注3) "Tmax" : シロスタゾール最高血中濃度到達時間を意味する。

【0038】

上記表1および表2の結果から明らかなように、本発明のシロスタゾールとラウリル硫酸ナトリウム(SLS)とを混練、湿式押し出し造粒により顆粒化した実施例1～3の製剤および粉碎混合した実施例5、6、8および9の微粉末製剤ではいずれのものも投与2時間で相当量の血中濃度が達成されるのに対し、SLSを配合しない比較例1および単に混合した比較例2では十分な血中濃度が得られなかった。例えば、本発明の実施例1の製剤は比較例1に対してCmaxは16.2倍に、またAUCは15.8倍にそれぞれ上昇した。SLSを混合しただけの比較例2では実施例1の半分以下であった。また、水溶性高分子であるPEG6000と混練、湿式押し出し造粒した比較例3でも十分な吸収の上昇は認められず、さらに通常の錠剤に使用される賦形剤と混練、湿式押し出し造粒した比較例4では比較例1と同程度またはそれ以下であった。また、実施例1、2および3のデータから認められるように、SLS配合量の増加に伴い吸収量が増加した。

【0039】

実験2

実施例5、6および8および比較例1の製剤について、シロスタゾールとして100mg量を量り取り、下記の溶出試験条件で溶出試験を行い、溶出速度の評価として試験開始2分後溶出率を比較した。

溶出試験条件：溶出試験液0.3%ラウリル硫酸ナトリウム水溶液900mL

パドル法 75rpm

試料量 シロスタゾール100mg相当量/容器

その結果を表3に示す。

【0040】

【表3】

表3. シロスタゾール溶出試験結果

試料名	2分後溶出率 (%)
実施例 5	96.6
実施例 6	92.5
実施例 8	83.1
比較例 1	22.7

【0041】

実験 2 より明らかなように、比較例 1 の界面活性剤を配合しないシロスタゾールの原末では、溶出試験中の分散性が悪く、溶出速度が遅い。これに対し、微粉砕後に界面活性剤を添加した本発明の実施例 5、6 および 8 の製剤では、その分散性が改善され、高い溶出率を示した。

【0042】

実験 3

実施例 7 および比較例 5 の製剤について、各 1 錠（シロスタゾールとして 100 mg 量）を空腹下ビーグル犬（1 群 4 匹）に経口投与し、経時的に採血して血中シロスタゾール濃度を測定した。その結果の平均を表 4 に、薬物動態パラメーターの平均を表 5 に示す。

【0043】

【表 4】

表 4. ビーグル犬空腹下経口投与後の CLZ 血中濃度推移

	血中 CLZ 濃度 (ng/mL)									
	0	0.25	0.5	1	2	3	4	6	8	10
実施例 7	0	87	89	204	1401	1297	923	373	147	32
比較例 5	0	0	5	174	264	198	179	94	48	15

【0044】

【表 5】

表 5. ビーグル犬空腹下経口投与後の CLZ 薬物動態パラメーター

	AUC _{0-10hr} (ng.hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)
実施例 7	5360 (4.6)	1465 (4.9)	2.5
比較例 5	1160 (1.0)	297 (1.0)	2.25

注 1) " AUC_{0-10 hr} " : 投与 10 時間以内のシロスタゾール吸収量を意味し、カッコ内は比較例 5 の値を 1.0 とした場合の倍率を示す。

注 2) " Cmax " : シロスタゾール最高血中濃度を意味し、カッコ内は比較例 5 の値を 1.0 とした場合の倍率を示す。

注 3) " Tmax " : シロスタゾール最高血中濃度到達時間を意味する。

【0045】

実験 3 より明らかなように、比較例 5 に比較して、実施例 7 の錠剤ではシロスタゾールの吸収量が増加した。

【0046】

実験 4

実施例 10 で得られた希釈懸濁液 40 ml、実施例 11 で得られたカプセル 1 個または比較例 6 で得られた非粉碎シロスタゾール懸濁液 40 ml (いずれもシロスタゾールとして 100 mg 相当量) を絶食したビーグル犬 (1 群 4 匹) に経口投与し、投与後 10 時間まで経時的に前肢静脈から血液を採取し、血漿中のシロスタゾール濃度を定量した。また、投与後の薬動学パラメーターを求めた。それらの結果を図 1 および表 6 に示す。

【0047】

【表 6】

表 6 : 絶食下のビーグル犬に経口投与後の薬動学パラメーター

製剤試料	薬動学パラメーター		
	AUC (ng·hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)
実施例10 (湿式粉碎シロスタゾール懸濁液)	15733	4485	1.00
実施例11 (噴霧乾燥シロスタゾールカプセル)	4763	1967	1.75
比較例6 (シロスタゾール懸濁液)	655	223	1.75

注1) AUC : 薬物血中濃度時間曲線下面積

注2) Cmax : 最高血中濃度

注3) Tmax : 最高血中濃度到達時間

【0048】

実験4の結果から明らかなように、湿式粉碎シロスタゾール懸濁液では、シロスタゾール懸濁液に比べて速やかな血漿中薬物濃度の立ち上がりを示し、また吸収率も20倍以上に増大した。湿式粉碎シロスタゾールの噴霧乾燥粉末のカプセル投与でもシロスタゾール懸濁液に比べて約7倍増大した。

【0049】

【発明の効果】

活性成分のシロスタゾールと分散安定剤とを乾式粉碎または湿式粉碎に付して得られるシロスタゾール微粉末製剤、または界面活性剤と湿式押し出し造粒に付して得られるシロスタゾール製剤は、消化管下部からの吸収が著しく改善され、シロスタゾール徐放性製剤としても長期間に亘って吸収され、所望の血中濃度を長期間持続し得る効果を有し、さらに徐放性製剤化することにより、従来のシロスタゾール製剤経口投与直後の短期吸収に伴う高血中濃度による好ましくない頭痛等の副作用が抑えられる特徴を有する。

【図面の簡単な説明】

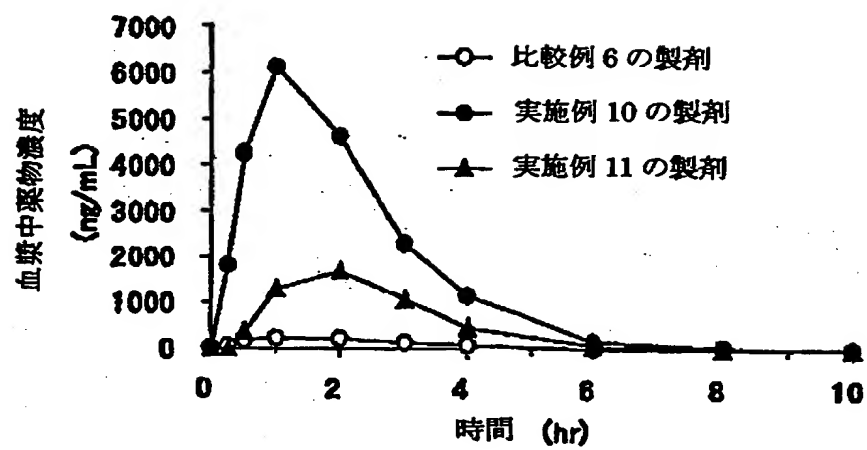
【図1】 図1は、実施例10、実施例11および比較例6の製剤を絶食下

特平 11-081363

のビーグル犬に経口投与した後の血漿中薬物濃度推移を示すグラフである。

【書類名】 図面

【図 1】



【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 抗血栓剤、脳循環改善剤等として市販されているシロスタゾールの消化管下部からの吸収を改善したシロスタゾール製剤を提供する。

【解決手段】 シロスタゾール微粉末に分散安定剤を配合して分散性を高めるか、またはシロスタゾールと界面活性剤の混合液を湿式押し出し造粒し、製剤化することを特徴とするシロスタゾール製剤。

【選択図】 なし

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[000206956]

1. 変更年月日 1990年 8月27日

[変更理由] 新規登録

住 所 東京都千代田区神田司町2丁目9番地

氏 名 大塚製薬株式会社

THIS PAGE BLANK (USPTO)